Instituto de Hematología e Inmunología

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión

Dra. María del Rosario López De Roux y Dr. Lázaro Cortina Rosales

Resumen

El daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (conocido como TRALI, por sus siglas en inglés: transfusión-related acute lung injury), se caracteriza por insuficiencia respiratoria aguda y/o hallazgos compatibles con edema pulmonar, pero sin evidencia de insuficiencia cardíaca, en un receptor de algún componente sanguíneo. Tiene un rango de frecuencia entre 1:2000-1:7000 unidades transfundidas y entre 1:625-1:2500 por paciente transfundido. El TRALI está asociado con la transfusión de todos los componentes sanguíneos. Existe un TRALI inmunológico debido a anticuerpos contra antígenos específicos de granulocitos y anticuerpos anti-HLA, y un TRALI no inmunológico debido a lípidos biológicamente activos. El tratamiento de estos pacientes comprende: soporte ventilatorio, esteroides endovenosos, fármacos antihipotensores y el uso de diuréticos.

Palabras clave: TRALI, polimorfonuclear neutrófilo, anticuerpos.

El daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (conocido como TRALI, por sus siglas en inglés: transfusión-related acute lung injury) se caracteriza por insuficiencia respiratoria aguda y/o hallazgos compatibles con edema pulmonar, pero sin evidencia de insuficiencia cardíaca, en un receptor de algún componente sanguíneo.[1] Este cuadro fue reportado por primera vez en el año 1951 por Barnard y 19 años más tarde (1970) Ward demostró la presencia de leucoaglutininas en el donante y en el receptor.[2] En 1972, Thompson y colaboradores determinaron que estas leucoaglutininas dirigidas contra los leucocitos del receptor no tenían especificidad HLA,[2] pero no fue hasta 1983 que Popovsky y colaboradores reconocieron como una entidad clínica bien definida al TRALI, con la publicación de 36 casos.[2,3] Desde su descubrimiento hasta la fecha se han usando varios sinónimos para referirse a esta entidad, que incluyen: edema pulmonar no cardiogénico, hipersensibilidad pulmonar y edema pulmonar alérgico severo.[4]

Presentación clínica

El TRALI es una complicación de la hemoterapia que suele ocurrir en las primeras 6 horas después de la

transfusión, [5] en ausencia de otras causas aparentes, [6-8] aunque algunos pacientes pueden desarrollarlo 48 horas después de la transfusión, denominándose TRALI atípico.[3,9,10] Disnea, tos, hipotensión, taquicardia, fiebre ≥ 1 ºC, escalofríos, cianosis, hipoxemia y edema pulmonar bilateral son los síntomas y signos que pueden presentarse. El rX de tórax puede mostrar áreas radiopacas difusas en ambos campos pulmonares, que se corresponden con los infiltrados celulares alveolares e intersticiales. Estos infiltrados pulmonares aparecen al mismo tiempo en que se produce la reacción postransfusional y pueden desaparecer a las 96 horas (4 días) después de instalado el cuadro, en el 80 % de los pacientes afectados.[3,5] Este cuadro es indistinguible del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) debido a otras causas,[11] con la diferencia de que el TRALI tiene una mortalidad entre el 5-20 %[12,13] y el SDRA del 50 %.[14]

Frecuencia

El TRALI tiene un rango de frecuencia entre 1:2000-1:7000 unidades transfundidas y entre 1:625-1:2500 por paciente transfundido.[4,7,15]

Un estudio reciente demostró que el TRALI puede ocurrir con una frecuencia de 1:300 por unidades de concentrado de plaquetas transfundidas.[4] Como muchos médicos no están familiarizados con esta entidad clínica, puede no ser diagnosticada.

Vale la pena mencionar que el Comité de Complicaciones Serias de la Transfusión Británica (British SHOT), considera el TRALI como la segunda causa más común de muerte relacionada con la transfusión; representa el 17 % de los casos en Inglaterra[4,16] y aproximadamente el 6,8 % (33 casos) en el período comprendido entre el 1^{0} de octubre del 2001 hasta el 31 de diciembre del 2002 [17] en dicho país.

Componentes sanguíneos implicados

El TRALI se ha visto asociado con la transfusión de sangre total, concentrado de glóbulos rojos, concentrado de plaquetas (obtenidas de sangre total o por aféresis), plasma fresco congelado, concentrado de granulocitos, crioprecipitado y con la infusión de gammaglobulina endovenosa.[4,7,12]

Según el British SHOT (2001-2002), el componente más asociado con el TRALI fue el plasma fresco congelado, seguido de los concentrados de plaquetas.[17]

Diagnóstico diferencia del TRALI

El diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan un TRALI incluye: edema pulmonar cardiogénico, reacción transfusional anafiláctica y transfusión de componentes sanguíneos contaminados con bacterias. El edema pulmonar cardiogénico se debe a la claudicación de las cavidades izquierdas del corazón, con estancamiento de la sangre en la circulación pulmonar y la producción de edema. A

diferencia del TRALI, la presión pulmonar está aumentada;[2,4] ejemplo de esto es la sobrecarga circulatoria resultado de la hipertransfusión o transfusión de grandes volúmenes a individuos con riesgo: niños o ancianos. En la reacción anafiláctica se produce un distrés respiratorio debido a broncoespasmo y/o edema ları́ngeo después de la transfusión de pequeños volúmenes de componentes sanguíneos.[4] La contaminación bacteriana se manifiesta como fiebre alta, escalofríos, shock, CID e insuficiencia renal. Debe sospecharse si el paciente ha sido transfundido con concentrado de plaquetas o de glóbulos rojos y si las bolsas de estos componentes presentaban cambios de color a violeta oscuro o negro, coágulos o hemólisis.[1,2,18]

Fisiopatología

Se han propuesto 2 mecanismos en la patogenia del TRALI, basados en estudios clínicos y básicos del SDRA.[2,4,19,20] En ambos mecanismos, la célula efectora es el polimorfonuclear neutrófilo.

Para entender ambos mecanismos, es necesario conocer conceptos básicos sobre el funcionamiento de los polimorfonucleares neutrófilos (PMNn), especialmente la interacción de estos con el endotelio vascular pulmonar.

PMNn normal. Emigración tisular

Un punto importante en la defensa del huésped es la actividad microbicida de los PMNn manifestada por el estallido respiratorio y la liberación de proteasas.[2]

El reclutamiento de los PMNn hacia áreas o sitios de infección y/o inflamación se inicia con la unión de estos a las células endoteliales (CE) y la migración a través de la pared vascular hacia los tejidos.[21] Este proceso es favorecido por citocinas como el factor de necrosis tumoral-α, interleucina 1β (IL-1β) o lípidos, como por ejemplo: endotoxinas [lipopolisacáridos (LPS)] que son liberados en el sitio de la infección y favorecen la activación de las CE. Las CE activadas secretan sustancias hacia la luz vascular, que tienen una acción autocrina, incrementando la expresión en ellas de la P-selectina y la E-selectina. Estas moléculas tienen acción quimiotáctica sobre los neutrófilos y favorecen la expresión en estos de la L-selectina. La expresión de las selectinas promueve la unión del PMNn al endotelio vascular y el rodamiento sobre este. [21] El rodamiento sobre la superficie celular es detenido por la actividad del factor de activación de plaquetas que es expresado por la CE. La unión PMNn:CE se consolida por la expresión en la CE de la molécula de adhesión ICAM-1, la que se une a su ligando en el neutrófilo, la β_2-integrina de la familia CD18 (CD11a/CD18 y CD11b/CD18).[2] En una última etapa, el PMNn transmigra a través de la pared celular, fenómeno conocido como diapédesis, y en este proceso intervienen la interleucina-8 (IL-8), lípidos (leucotrieno B4) y moléculas de adhesión (PECAM-1).[21]

Después de la diapédesis, los PMNn se dirigen al sitio de la infección por la influencia de un gradiente quimiotáctico y en este sitio desarrollan su actividad fagocítica y microbicida.

Alteraciones en la interacción CE:PMNn

En estados como sepsis, cirugía, daños traumáticos o accidentes y enfermedades crónicas avanzadas, se liberan mediadores intravasculares que originan la activación de la CE y de los PMNn. Los PMNn se adhieren firmemente a la CE por el mismo mecanismo descrito anteriormente, pero en este caso, no ocurre una migración de los PMNn hacia el tejido, sino más bien una adherencia o secuestro de estas células a la CE, debido a la ausencia de un gradiente quimiotáctico procedente del tejido. Este proceso es conocido como primera fase del evento.[22]

En la segunda fase del evento, la infusión de anticuerpos antineutrófilos, citocinas o lípidos bioactivos presentes en los componentes sanguíneos almacenados, pueden reactivar esta adherencia, activar a los PMNn y provocar daño a la CE, trasudación de líquido capilar y daño pulmonar.[20]

Clasificación del TRALI

El TRALI puede clasificarse de diversas formas atendiendo a:

Tiempo de aparición:

- Clásico: los síntomas ocurren en las primeras 6 horas después de la transfusión.
- Atípico: los síntomas ocurren más allá de las 6 horas de la transfusión.

Mecanismo de acción:

- Inmunológico: se demuestra la presencia de anticuerpos.
- No inmunológico: no se demuestra la presencia de anticuerpos.

Gravedad de la reacción:

- Ligero: no necesita ventilación mecánica.
- Moderado/severo: necesita ventilación mecánica.

TRALI inmunológico

Es un evento mediado por anticuerpos; fue planteado por Popovsky y Moore en 1985 y demostrado por

McCullough y colaboradores en 1986 al encontrar en pulmones, granulocitos marcados con Indio[111], cuando transfundieron a un paciente que presentaba anticuerpos antigranulocitos, así como por Seeger y colaboradores en 1990 al reproducir un TRALI ex vivo en un modelo animal (pulmón de conejo).[3] En estudios recientes (2000) de amplia casuística, los anticuerpos fueron identificados entre el 61 y 89 % de los casos.[13] El anticuerpo causante de esta reacción postransfusional inmunológica es frecuentemente identificado en el plasma del donante del componente sanguíneo, aproximadamente en el 80 % de los casos. En menos del 20 % de los casos, los anticuerpos antineutrófilos son detectados en el receptor y reaccionan con los PMNn presentes en el componente sanguíneo transfundido.[23] Se plantea que para que esto ocurra, el número de PMNn presentes en el producto transfundido debe ser mayor de $2x10^{10}$ células por unidad.[24]

Los anticuerpos transfundidos reaccionan con el amplio pool de neutrófilos del receptor, en cambio, si los anticuerpos están presentes en el receptor, reaccionan con un pool más pequeño de neutrófilos presentes en el producto transfundido, excepto si la transfusión es de granulocitos.[4] Esto explica la mayor incidencia de TRALI cuando el anticuerpo está presente en el donante.

Han sido publicado algunos casos de TRALI entre donantes, por ejemplo: anticuerpos transfundidos que reaccionan con leucocitos transfundidos presentes en el componente sanguíneo; ambos elementos procedentes de diferentes donantes. O'Connor y colaboradores en 1988,[4] describieron una reacción de TRALI durante la transfusión de granulocitos a un neonato, debido a anticuerpos antileucocitarios transfundidos con anterioridad en otra transfusión de granulocitos, que provenía de una donante mujer multípara.

Los anticuerpos antigranulocitos están dirigidos contra los antígenos HNA-1a (NA1), HNA-1b (NA2), HNA-2a (NB1), HNA-3a (5b) y otros antígenos menos definidos; así también contra los antígenos HLA-I (2, 5, 8, 22, 26, 27). De todos estos antígenos, los que con mayor frecuencia están involucrados en el TRALI son el HNA-2a (NB1), HNA-3a (5b) y HLA-A2.[4,25] Recientemente, anticuerpos contra antígenos HLA-II, han sido detectados en casos de TRALI.[26-29]

Aunque la interacción anticuerpo-granulocito es el elemento esencial en el desencadenamiento de esta reacción postransfusional, un punto muy discutido por los investigadores es por qué el TRALI no siempre ocurre cuando el componente sanguíneo que contiene anticuerpos leucocitarios es transfundido a un paciente con el correspondiente antígeno en sus leucocitos. La experiencia sugiere que muchos casos de TRALI ocurren en pacientes que se encuentran en unidades de terapia intensiva o salones de operaciones, en los que ya existen condiciones predisponentes, como: accidentes, infecciones, cirugía reciente, infusión de citocinas o factores de crecimiento, transfusiones masivas o hemólisis y enfermedades crónicas avanzadas.[4] Esto fue abordado en las alteraciones de la interacción CE:PMNn y se corresponde con la primera fase del evento.

TRALI no inmunológico

Entre el 11 y 39 % de los casos de TRALI no es posible identificar los anticuerpos leucocitarios.[4,13] Esto puede ser debido a un estudio incompleto de detección de anticuerpos (pesquisaje restringido de anticuerpos anti-HLA o anticuerpos específicos de granulocitos de clase IgM que pueden no ser detectados si no se emplea un conjugado apropiado) [4,30] o a otro mecanismo, como es la infusión de lípidos biológicamente activos presentes en los componentes sanguíneos almacenados. La observación se basa en que los componentes sanguíneos celulares almacenados (cercanos a la fecha de vencimiento) contienen “agentes activadores” que no se encuentran presentes en los componentes sanguíneos celulares frescos o los componentes plasmáticos, y que potencian la actividad NADPH oxidasa de los neutrófilos.[4] Esta actividad de los neutrófilos fue demostrada en un estudio,[19] donde se compararon las muestras postransfusionales de pacientes que presentaron un TRALI, con sus muestras pretransfusionales. En el estudio se emplearon pacientes controles que presentaron reacciones postransfusionales urticarianas y febriles y se estudiaron también sus muestras pre y postransfusionales.

Silliman y colaboradores [20] demostraron lo anterior en un modelo animal (pulmón en ratas). Las ratas fueron pretratadas con endotoxinas para simular un estado séptico. Posteriormente, sus pulmones fueron perfundidos ex vivo con salina, plasma fresco, plasma procedente de concentrado de eritrocitos en el día 0 de la recolección y a los 42 días de recolectado, extracto de lípidos procedente de un plasma de 42 días y lisofosfatidilcolina. El daño agudo pulmonar no se produjo en los pulmones perfundidos con salina, plasma fresco o plasma del día 0 de un concentrado de eritrocitos, el daño se produjo en los pulmones perfundidos con plasma procedente de concentrado de eritrocitos de 42 días y lisofosfatidilcolina. Esto explica cómo los lípidos activos que producen las plaquetas y los leucocitos contaminantes en los concentrados de glóbulos rojos, pueden explicar el TRALI no mediado por anticuerpos, debido a la transfusión de componentes celulares de la sangre.

Diagnóstico y confirmación de laboratorio

El diagnóstico de TRALI se basa primeramente en los signos y síntomas clínicos y en las investigaciones de laboratorio. Las investigaciones de laboratorio se dividen en: pruebas para detectar los efectos y la presencia de anticuerpos y pruebas para determinar el antígeno involucrado.

Pruebas para detectar la presencia y especificidad de anticuerpos

Entre estas pruebas [9,11,31] se encuentran:

- Prueba de citotoxicidad dependiente de anticuerpos en linfocitos (LCT) y gránulos (GCT): detecta anticuerpos in vitro capaces de fijar el complemento.
- Prueba de granuloaglutinación (PGAT): detecta anticuerpos granuloaglutinantes.
- Prueba de inmunofluorescencia de gránulos (PIFG): es una técnica que usa inmunoglobulinas marcadas con isotiocianato de fluoresceína y un microscopio de fluorescencia para detectar

anticuerpos que se unen a la membrana del granulocito.

La combinación de una PIFG y una PGAT parecen ser las mejores técnicas para la detección de anticuerpos contra neutrófilos. La PIFG es generalmente más sensible que la PGAT. Pocos anticuerpos como los anti-NB2 o anti-5b son solo o mejor detectados por PGAT.

- Prueba de inmovilización de antígenos específicos de granulocitos con anticuerpos monoclonales (MAIGA, conocido en inglés como antigen-specific monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigen): esta técnica se basa en el principio de los inmunoensayos y detecta anticuerpos que se unen a antígenos específicos de la membrana del neutrófilo.
- Citometría de flujo: utiliza sustancias fluorescentes para detectar anticuerpos contra antígenos específicos de neutrófilos y los datos son analizados de manera computarizada.
- ELISA de fase sólida para determinar anticuerpos anti-HLA: se basa en el principio de los inmunoensayos y se detectan anticuerpos anti-HLA I y II.

Pruebas para determinar el antígeno involucrado

El tipaje antigénico se hace por PIFG y PGAT. Para los antígenos que se localizan en glicoproteínas y para los cuales los anticuerpos monoclonales están disponibles, el MAIGA aporta resultados más fiables. Como estas pruebas requieren del aislamiento de granulocitos frescos, la serología de granulocitos en ocasiones se torna difícil o imposible, sobre todo para la determinación de anticuerpos contra antígenos de baja incidencia. Estos problemas se han solucionado con la introducción de la Biología Molecular; empleándose técnicas como:[11,31-37]

- Técnica de reacción en cadena de la polimerasa con secuenciación de alelos específicos (lo que es conocido en inglés por las siglas, PCR-SPS: polymerase chain reaction with sequence specific primers): con esta técnica de genotipaje se generan grandes cantidades de un determinado fragmento de ADN, a partir de cantidades mínimas de este, utilizando secuencias específicas para la determinación de los antígenos de mayor importancia clínica.
- El tipaje de 60 individuos usando MAIGA y PIFG para el fenotipaje del antígeno NNA-1 y la técnica PCR-SPS para el genotipaje del mismo antígeno, reveló un error del 15 % para el tipaje del HNA-1 por PIFG, mientras que los resultados de MAIGA y PCR-SPS se correlacionaban perfectamente.
- Líneas celulares de mamíferos transfectados con fragmentos de ADN que codifican para antígenos humanos seleccionados: el pesquisaje de anticuerpos contra granulocitos se ha facilitado con el establecimiento de estas células que expresan en su superficie los antígenos de

granulocitos.

- A diferencia de los neutrófilos, estas células pueden ser almacenadas a 4 ºC por espacio de 4 semanas o congeladas por largo período de tiempo. Esto simplifica la detección de aloanticuerpos clínicamente importantes y los autoanticuerpos.
- Inmunoblot (Western blot) e inmunoprecipitación: son utilizadas para la caracterización inmunológica de un antígeno, es decir, para determinar el peso molecular relativo de un antígeno. Cuando el peso molecular relativo de un antígeno es conocido, estas pruebas pueden ser usadas como técnicas antígeno-específicas para la identificación de anticuerpos.

Tratamiento

Estos pacientes necesitan soporte ventilatorio. Si la hipoxemia es severa, la intubación y ventilación mecánica se imponen,[4] si la hipoxemia es ligera, el uso de máscara de oxígeno es suficiente.[2] El tratamiento a menudo comprende esteroides endovenosos.[1,4] El uso de diuréticos es controversial.[4] En casos de marcada hipotensión pueden ser usados fármacos antihipotensores.[4] La mayoría de los pacientes recuperan una adecuada función pulmonar entre las 12 y 24 horas.[1]

Prevención del TRALI

Los componentes sanguíneos de donantes implicados en casos de TRALI inmunológico proceden por lo general de mujeres multíparas,[2,4] consecuencia de la exposición durante el embarazo a antígenos leucocitarios paternos presentes en el feto. Los anticuerpos linfocitotóxicos o HLA están presentes entre el 1 y 20 % en la sangre de las mujeres que han parido, los anticuerpos reactivos contra granulocitos entre el 1 y 20 % y los anticuerpos específicos de granulocitos entre el 0,1 y 1 %.[4,37] El porcentaje se incrementa con el número de embarazos.

Recientemente, Palfi y colaboradores (2001) demostraron el significado clínico del plasma procedente de mujeres multíparas. [38] Ellos llevaron a cabo un estudio prospectivo aleatorio en 105 pacientes de terapia intensiva, los cuales necesitaron la transfusión de 2 unidades de plasma. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir una unidad de plasma control y 4 horas más tarde una unidad de plasma procedente de una mujer multípara, es decir, de 3 o más hijos. La transfusión de plasma de mujeres multíparas estuvo asociada de manera significativa con una saturación de oxígeno baja, y altas concentraciones de factor de necrosis tumoral-α (TNF- α) en relación con la transfusión de plasma control. Un paciente presentó signos típicos de TRALI inmediatamente después de la transfusión de la primera unidad de plasma procedente de una mujer multípara, la cual tenía anticuerpos contra antígenos específicos de granulocitos.

Desde que se conoce el papel de los anticuerpos leucocitarios en los donantes de sangre, los investigadores se han preguntado hasta qué punto sería beneficioso excluir a los donantes inmunizados

para prevenir esta reacción postransfusional. Županska y su equipo de trabajo consideran 2 puntos importantes en este sentido:[39]

- Exclusión de donantes potencialmente inmunizados (especialmente mujeres multíparas).
- Exclusión de donantes con pesquisaje de anticuerpos positivo.

El primer punto está relacionado con lo anteriormente citado sobre la importancia clínica del plasma procedente de mujeres multíparas, sin embargo, la exclusión de estas mujeres podría reducir sustancialmente la disponibilidad de donantes.

El segundo punto parece ser prematuro, pues existen puntos críticos que generan preguntas que aún no tienen respuesta, por ejemplo: ¿qué anticuerpos pueden ser pesquisados?, ¿qué técnicas deben ser usadas para el pesquisaje de anticuerpos ?, ¿cuántas veces deben ser pesquisados los donantes?. Muchos anticuerpos pueden estar implicados en el TRALI: anti-HLA clase I y II, anticuerpos específicos de granulocitos, anticuerpos reactivos contra granulocito/linfocito, anticuerpos reactivos contra monocitos, los anticuerpos pueden ser de la clase IgM, IgG e IgA, unir o no complemento, etc. Gran variedad de técnicas se necesitan para detectar a cada uno de ellos, lo cual complicaría un trabajo de rutina. Por el momento una solución a este problema podría ser utilizar concentrados de eritrocitos lavados con solución salina al 0,9 %, así como administrar concentrados de plaquetas de menos de 3 días de obtención. De manera que el asunto relacionado con la prevención del TRALI no ha encontrado su punto final y en nuestra consideración debe ser un aspecto a estudiar por todos los que en el mundo se dedican a esta temática, para poder entonces hablar de profilaxis.

Aunque hace 53 años que fue descrito por primera vez el TRALI, muchos puntos quedan aún sin resolver. La morbi-mortalidad de esta reacción postransfusional ha comenzado a ser una de las complicaciones más serias de la transfusión en la actualidad. Es por eso que todo aquel personal que labore en un servicio de sangre o simplemente participe en la indicación de una transfusión, deberá conocer con precisión los beneficios y los riesgos de esta, en aras de lograr una medicina transfusional de excelencia y una disminución de las reacciones postransfusionales.

Summary

Transfusion-related acute lung injury

The acute lung damage related to transfusion (known in English for its acronyms TRALI, Transfusion-Related Acute Lung Injury) is characterized by acute respiratory failure and/or findings compatible with lung edema, but with no evidence of heart failure in a recepient of some blood component. It has a frequency range from 1:2000 to 1:7000 transfused units and from 1:625 to 1:2500 by transfused patient. TRALI is associated with the transfusion of all the blood components. There is an immunolgical TRALI due to antibodies against specific antigens of granulocytes and anti-HLA antibodies, and a non-

immunological TRALI due to biologically active lipids. The TRALI diagnosis is based on the signs and clinical symptoms and on the laboratory researches, which are divided into test to detect the presence and specificity of antibodies and tests to determine the involved antigen. The treatment of these patients include: ventilatory support, endovenous steroids, antihypertensive drugs, and the use of diuretics. Most of the patients recover an adequate lung function in 12-24 hours. Many antibodies may be involved in TRALI. A great variety of techniques is needed to detect each of them, which will complicate a routine work. Therefore, the issue related to TRALI prevention has not come to an end. That's why, all the personnel working in a blood service or that simply participates in the indication of a blood transfusion should know in detail the benefits and risks of it in order to attain a transfusional medicine of excellence and a reduction of the posttransfusion reactions.

Key words: TRALI, polymorphonuclear neutrophil, antibodies.

Referencias bibliográficas

1. American Association of Blood Bank-Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunología. Manual Técnico. 12ª ed. Buenos Aires: Edigraf; 1997. p. 521-39.
2. Silliman CC. Transfusión-related acute lung injury. Transf Med Rev 1999;13:177-86.
3. Kopko PM, Holland PV. Review. Transfusión-related acute lung injury. Br J Haematol 1999; 105:322-29.
4. Bux J. Transfusión-related acute lung injury. Infus Ther Transf Med 2002;29:271-6.
5. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion 1985;25:573-7.
6. Popovsky MA, Chaplin HC Jr, Moore SB. Transfusión-related acute lung injury: a neglected serious complication of hemotherapy. Transfusion 1992;32:589-92.
7. Davoren A, Curtis BR, Shulman IA, Mohrbacher AF, Bux J, Kwiatkowska BJ, et al. TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donors plasma: A report of 2 fatalities. Transfusion 2003;43:641-5.
8. Boshkov L, Silliman CC, Clarke G. Transfusión-related acute lung injury following platelet transfusion: a study of possible etiologic factors. Blood 1995;86:354a(suppl; abstract).
9. Levy GJ, Shabot MM, Hart ME, Mya WW, Goldfinger D. Transfusión-related noncardiogenic pulmonary edema. Report of a case and a warning regarding treatment. Transfusion 1986; 26:278-81.
10.

Županska B, Uhrynowska M, Konopka L. Transfusión-related acute lung injury due to granulocyte-agglutinating antibody in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Transfusion 1999;39:944-7.

11.

Bux J. Granulocyte antibody-mediated neutropenias and transfusions reactions. Infus ther Transfus Med 1999;26:152-7.

12.

Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusión-related acute lung injury after the infusion of IVIG. Transfusion 2001;41:264-8.

13.

Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, clinical and laboratory features and morbidity. Immunohematology 2000; 16:157-9.

14.

Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1995; 332:27-37.

15.

Khan WA, Eisenbrey AB. Transfusión-related acute lung injury. A diagnosis frequently overlooked in an already sick patient. Transfusion 1999;39:60s(abstract).

16.

Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldan K, McClelland DBL, et al. Serous hazards of transfusions (SHOT) initiative: Analysis of the first two annual reports. Br Med J 1999;39:16-9.

17.

Serious Hazard of Transfusion Annual Report 2001-2002. http//www.shot-uk.org.

18.

Blajchman MA, Ali AM. Bacteria in the blood supply: An overlooked issue in transfusion medicine. En: Nance SJ, ed. Blood Safety: Current Challenges. Bethesda: American Association of Blood Banks; 1992 . p. 213-28.

19.

Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, Stroncek DF, Popovsky MA, Caldwll SA, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusión-related acute lung injury. Transfusion 1997;37:719-26.

20.

Silliman CC, Voelkel NF, Allaid JD, Elzi DJ, Tuder RM, Johnson JL, et al. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. J Clin Invest 1998;101:1458-67.

21.

Granger DN, Kubes P. The microcirculation and inflammation: Modulation of leucocyte-endothelial cell adhesion. J Leukoc Biol 1994;55:662-75.

22.

Boxer LA, Axtell R, Suchard S. The role of the neutrophil in inflammatory diseases of the lung. Blood Cells 1990;16:25-42.

Sachs UJ, Bux J. TRALI after the transfusion of cross-match-positive granulocytes. Transfusion 2003;43:1683-6.

24.
Engelfriet CP, Reesink HW. Granulocyte transfusions. Vox Sang 2000;79:59-66.

25.
Bux J. Molecular nature of granulocyte antigens. Transf Clin Biol 2001;8:242-7.

26.
Kopko PM, Popovsky MA, Mackenzic MR, Pagliaroni TG, Muto KN, Holland PV. Human leucocyte antigen class II antibodies in transfusion related acute lung injury. Transfusion 2001;41:317-22.

27.
Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, Chapman CE. Single hospital experience of TRALI. Transfusion 2003;43:1053-9.

28.
Nicolle AL, Chapman CE, Carter V, Wallis JP. Transfusión-related acute lung injury caused by two donors with anti-human leucocyte antigen class II antibodies: A look-back investigation. Transf Med 2004;64:225-30.

29.
Virchis AE, Patell RK, Contreras M, Navarrete C, Kaczmarski RS, Jan-Mohamed R. Acute non-cardiogenic lung oedema after platelet transfusion. Br Med J 1997;314:880-2.

30.
Lucas G, Rogers S, Evans R, Hambley H, Win H. Transfusión-related acute lung injury associated with interdonor incompatibility for the neutrophil-specific antigen HNA-1a. Vox Sang 2000;79:112-5.

31.
Bux J, Chapman J. Results of the Second International Granulocyte Serology Workshop. Transfusion 1997;37:977-83.

32.
Bux J, Kissel K, Hofman C, Santoso S. The use of allele-specific recombinant Fcγ receptor IIIb antigens for the detection of granulocyte antibodies. Blood 1999;93:357-62.

33.
Bux J, Stein E-L, Bierling P, Fromont P, Clay M, Stroncek D, et al. Characterization of a new alloantigen (SH) on the human neutrophil Fcγ receptor IIIb. Blood 1997;89:1027-34.

34.
Stroncek D. Neutrophil alloantigens. Transf Med Rev 2002;16:67-75.

35.
Bux J. Challenges in the determination of clinically significant granulocyte antibodies and antigens. Transf Med Rev 1996;3:22-32.

36.
Lucas GF, Metcalfe P. Platelet and granulocyte glycoprotein polymorphisms. Transfus Med 2000;10:157-74.

37.
Bux J, Jung KD, Kauth T, Mueller-Eckhardt C. Serological and clinical aspects of granulocyte

antibodies leading to alloimmune neonatal neutropenia. Transf Med 1992;2:143-9.

38. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berling G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: Is plasma from multiparous donors dangerous? Transfusion 2001;41:317-22.

39. Županska B. TRALI-Is there a need for donor leucocyte antibody screening?. 7th European Symposium on Platelet, Granulocyte and Red cell Immunobiology, 2002. Belgirate, Italy, April 11-14.

Recibido: 12 de septiembre de 2005. Aprobado: 20 de septiembre de 2005

Dra. *María del Rosario López De Roux*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 578268, 578695, 544214. Fax (537) 442334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu